

## مقاله مروری

## مروری بر رابطه بین ریتم‌های سیرکادین و اعتیاد به اویپوئیدها

فاطمه رحمتی‌دهکردی<sup>۱</sup>، بهزاد گرمابی<sup>۲</sup>، سعید سمنائیان<sup>۱</sup>، حسین عزیزی<sup>۱\*</sup>

۱. گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۲. مرکز تحقیقات مطالعه و درمان ریتم‌های سیرکادین، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران

پذیرش: ۵ مرداد ۱۴۰۰

دریافت: ۶ خرداد ۱۴۰۰

## چکیده

بسیاری از موجودات زنده دارای نوسانات ریتمیک در عملکردهای فیزیولوژیک و رفتاری خود می‌باشند که تحت عنوان ریتم‌های سیرکادین شناخته می‌شوند. هسته فوق کیاسمای هیپوتالاموس ضربان ساز مرکزی است که این ریتم‌ها را با چرخه نور/تاریکی محیط هماهنگ می‌کند. عامل اصلی در تنظیم ریتم‌های شبانه روزی خانواده‌ای از ژن‌ها است که در اصطلاح به آن‌ها ژن‌های ساعت می‌گویند. ژن‌های ساعت در مناطق مربوط به اعتیاد از جمله ناحیه تگمنتوم شکمی، هسته اکومبوس و قشر پیش پیشانی بیان می‌شوند. بنابراین، به نظر می‌رسد که این مناطق نیز تحت کنترل ریتم سیرکادین هستند. اعتیاد به مواد اویپوئیدی یک بیماری جسمی و روانی مزمن است که هم‌چنان تهدید بزرگی برای جوامع در سراسر جهان محسوب می‌شود. تحقیقات نشان داده‌اند بسیاری از فاکتورهای دخیل در اعتیاد به اویپوئیدها از جمله اورکسین، دوپامین و سروتونین تحت تنظیم ریتم سیرکادین می‌باشند. بر همین اساس در این مقاله مروری قصد داریم به‌طور مختصر به بررسی عوامل مرتبط با ریتم‌های سیرکادین و اعتیاد به مواد اویپوئیدی بپردازیم.

واژه‌های کلیدی: اعتیاد، اویپوئیدها، ریتم‌های سیرکادین

## مقدمه

اعتیاد یکی از مهم‌ترین مشکلات سلامت عمومی جهان است و در گذشته به عنوان "بیماری ناشی از شخصیت ضعیف" شناخته شده بود و تا نیمه دوم قرن بیستم به‌طور سیستماتیک در جوامع علمی و پزشکی مورد توجه قرار نگرفت [۱]. اهمیت عواقب حاصل از اعتیاد به اویپوئیدها چنان مشهود است که تمامی کشورها برای از بین بردن آن به دنبال راه‌حل‌های کارآمد می‌باشند. یکی از ویژگی‌های اساسی موجودات زنده وجود روند تغییرات روزانه در تمام سطوح موجودات به علت حضور یکسری ریتم‌های بیولوژیک داخلی می‌باشد. در حقیقت این ریتم‌ها، همان ریتم‌های سیرکادین هستند که مرکز اصلی ایجاد کننده آن‌ها هسته فوق کیاسمای (SCN)<sup>۲</sup> واقع در هیپوتالاموس مغز پستانداران می‌باشد. نتایج

مطالعات دو دهه اخیر حاکی از وجود ارتباط دو سویه میان ریتم سیرکادین و سوءمصرف مواد اعتیادآور می‌باشد [۲]. اکثر تحقیقات در این حوزه بر روی اثرات ریتم سیرکادین و اعتیاد به الکل [۳، ۴] و کوکائین [۵، ۶] صورت گرفته است و مطالعات نسبتاً محدودی به‌طور اختصاصی بر روی انواع دیگر مواد اعتیادآور از جمله اویپوئیدها صورت گرفته است. با این حال برخی نتایج به دست آمده رابطه بین ریتم‌های سیرکادین و عوامل مرتبط با آن و سوءمصرف اویپوئیدها را نشان می‌دهد [۷، ۸]. به‌طور کلی نتایج این پژوهش‌ها نشان داده‌اند که اختلال در ریتم‌های سیرکادین و عوامل دخیل در آن می‌تواند به‌عنوان یک فاکتور خطر برای اعتیاد به اویپوئیدها محسوب شود [۹]. در سمت مقابل سوءمصرف اویپوئیدها به عنوان یک زمان‌دهنده نامناسب خارجی می‌تواند سبب اختلال در الگوی ریتم‌های سیرکادین شود. هرچند که الگوی مصرف اویپوئیدها و

<sup>1</sup> Weak personality<sup>2</sup> Suprachiasmatic nucleus

مکانیسم‌های مرتبط با مدار تنبیه و پاداش بی‌تأثیر از نظم سیرکادین نیست [۱۱، ۱۰].

### ریتم‌های سیرکادین

بسیاری از موجودات زنده بر روی زمین، از باکتری گرفته تا انسان، دارای ریتم‌های داخلی هستند که توسط ساعت درونی ایجاد می‌شوند. این ریتم‌ها در حقیقت نوسانات دوره‌ای روزانه در متابولیسم، فیزیولوژی و رفتار موجودات می‌باشند که نقش مهمی در حفظ متابولیسم پایدار، هموستازی و ایمنی بدن دارند. این نوسانات حتی در زمان عدم حضور تغییرات دوره‌ای موجود در محیط، نیز وجود دارند. به دلیل آنکه این ریتم‌ها تقریباً همیشه دوره‌ای نزدیک به ۲۴ ساعت را سپری می‌کنند، در اصطلاح به آن‌ها ریتم‌های سیرکادین (برگرفته از واژه لاتین در حدود یک روز)<sup>۳</sup> گفته می‌شود [۱۲]. هسته SCN که به‌صورت دوطرفه در هیپوتالاموس قرار گرفته به عنوان مرکز اصلی ایجاد کننده این ریتم‌ها شناخته شده است [۳]. ریتم ۲۴ ساعته موجود در شلیک پتانسیل‌های عمل سلول‌های این هسته از طریق تحریک شدن به واسطه زمان دهنده‌های خارجی یا زایت گیرها<sup>۴</sup> حفظ می‌شود. چرخه تاریکی روشنایی به عنوان مهم‌ترین زایت‌گیر محیطی دارای ریتم ۲۴ ساعته می‌باشد. این چرخه به‌طور مؤثری می‌تواند فعالیت سلول‌های SCN را با ریتم خود هماهنگ کند [۱۳]. اگرچه شدت نور را می‌توان به‌عنوان قابل اعتمادترین و اصلی‌ترین محرک محیطی در نظر گرفت، اما تنها عامل تأثیرگذار نیست. محرک‌های غیر نوری از جمله میزان دسترسی به مواد غذایی، دمای محیط خارجی، فعالیت فیزیکی بدن و مصرف داروهای مختلف می‌توانند الگوی ریتم‌های سیرکادین را تحت تأثیر خود قرار دهند. با این وجود اگر شدت این محرک‌ها به حد کافی قوی باشند، قادرند الگوی زمانی سیرکادین را در نواحی غیر از هسته فوق کیاسمایی جابجا کرده و ضربان سازهای غیر وابسته به این هسته را تحت تأثیر خود قرار دهند. داروهای اعتیادآور از جمله محرک‌های غیر نوری می‌باشند که ممکن است اثر آن‌ها سبب بروز اختلال در ایجاد ریتم‌های سیرکادین در نواحی غیر از SCN مانند مسیر مزوکورتیکولیمبیک<sup>۵</sup> که به عنوان مرکز

اصلی پردازش پاداش در مغز محسوب می‌شود، گردد [۳]. نوسانات شبانه‌روزی در سطح مولکولی از یک سری چرخه‌های خودتنظیمی نسخه برداری/ترجمه<sup>۶</sup> تشکیل شده است. بسیاری از ژن‌های سیرکادین و پروتئین‌های مرتبط با آن‌ها در این چرخه درگیر هستند. از جمله این ژن‌ها می‌توان به ژن *Per* که شامل انواع *Per1*، *Per2* و *Per3* و ژن *Cry* که شامل دو نوع *Cry1* و *Cry2* و از جمله پروتئین‌ها می‌توان به *Bmal1* و *Clock* و پروتئین‌های ساخته شده از روی این ژن‌ها اشاره کرد [۱۴، ۱۵]. به نظر می‌رسد ژن‌های ساعت<sup>۷</sup>، برای تولید و حتی انتقال این نوسانات در سلول‌های SCN بسیار ضروری هستند. در مرکز این چرخه دو ژن *Per1* و *Per2* به عنوان مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌ها در میان ژن‌های ذکر شده شناخته شده‌اند و اکثر پژوهش‌ها نیز بر روی این ژن‌ها صورت گرفته است. نوسانات موجود در تنظیم بیان این دو ژن با ریتم‌های موجود در سطوح مختلف بدن هم‌خوانی دارد. مواجهه با نور منجر به تنظیم افزایشی بیان این ژن‌ها در SCN می‌شود [۱۶]. برهم‌کنش بیان این ژن‌ها با یکدیگر، سبب بروز نوسانات سیرکادین در آن‌ها می‌شود. حلقه خودتنظیمی ایجاد شده در بیان این ژن‌ها به مدت ۲۴ ساعت به طول می‌انجامد. اگرچه ممکن است این ژن‌ها در موجودات مختلف متفاوت باشند ولی نکته حائز اهمیت این است که اصول بنیانی آن‌ها در طول تکامل از مگس سرکه تا پستانداران به‌طور دقیق حفظ شده است [۱۷].

### اوبیوئیدها و ریتم‌های سیرکادین

وابستگی به اوبیوئیدها و سندرم محرومیت از آن‌ها با تغییرات ریتم سیرکادین در ارتباط است. فعال شدن گیرنده‌های اوبیوئیدی در موش‌های صحرایی ساعت سیرکادین را در هیپوتالاموس تحت تأثیر قرار می‌دهد که به دنبال آن طول مدت دوره‌های ترشح هورمون رشد کاهش چشم‌گیری می‌یابد. همچنین با تزریق داروهای اوبیوئیدی از قبیل فنتانیل به موش صحرایی سبب تغییر در الگوی فعالیت حرکتی این حیوان متناسب با زمان تزریق می‌شود [۱۸]. در مطالعه‌ای دیده شده است میزان فعالیت حرکتی موش‌های صحرایی وابسته به مورفین در طول شب بیشتر از روز بوده است، درحالی‌که میزان

<sup>3</sup> Circa-approximately, -dianna day

<sup>4</sup> Zeitgeber

<sup>5</sup> Mesocorticolimbic pathway

<sup>6</sup> Transcriptional-translational feedback loop

<sup>7</sup> Clock genes

## فاکتورهای مرتبط با ریتم‌های سیرکادین و اعتیاد به اویپوئیدها

### ژن‌های سیرکادین

نتایج بسیاری از مطالعات محققان حاکی از آن است که ژن‌های سیرکادین در روند شکل‌گیری اعتیاد نقش مؤثری ایفا می‌کنند، به‌طوری‌که به دنبال تزریق مکرر مورفین بیان ژن‌های *Per1* و *Per2* در قشر فرونتال و استریاتوم به شکل پایدار افزایش یافته است [۱۸]. بیان ژن‌های *Per* و ساعتی در پوسته و مرکز NAC بیان می‌شوند. به دلیل نقش‌های مختلف نواحی NAC در پاداش و وابستگی به مواد، الگوی متفاوتی در بیان این ژن‌ها دیده می‌شود. مشاهده شده است که نوسانات سیرکادین در بیان ژن‌های *Per* در موش‌های صحرایی وابسته به مورفین در مرکز NAC مختل شده است، درحالی‌که تغییرات چشم‌گیری در بیان این دو ژن در پوسته NAC رخ نداده است و همانند گروه کنترل می‌باشند. همچنین در بیان ژن ساعتی در پوسته و مرکز NAC تفاوتی بین گروه‌های وابسته به مورفین و کنترل وجود ندارد [۲۴]. مصرف اویپوئیدی مانند مورفین سطح بیان ژن *Per1* را در مغز افزایش و ریتم سیرکادین آن را تقویت می‌کند، درحالی‌که سطح بیان این ژن را در کلیه کاهش و حتی ریتم آن را از بین می‌برد [۲۶]. گزارش شده است زمانی که موش‌های صحرایی در روشنایی طولانی مدت قرار بگیرند، ترجیح بیشتری برای مصرف مورفین دارند که مرتبط با تنظیم افزایشی سطوح ژن *Per1* در طول روز نسبت به شب می‌باشد [۲۷]. مهار عملکرد ژن *Per1* در هیپوکمپ، قشر فرونتال و استریاتوم می‌تواند مانع از ترجیح مکان شرطی شده ( $CPP^{15}$ ) برای مورفین شود [۲۲]. افزایش بیان ژن *Per2* و پروتئین مرتبط با آن در ترک طولانی مدت اویپوئیدها در کورتکس مغز و ناحیه لیمبیک مغز قدامی مشاهده شده است [۲۸]. در مطالعه‌ی دیگری گزارش شده است که پاسخ موش‌های جهش یافته در ژن *Per2* و گروه کنترل نسبت به تزریق حاد مورفین مشابه است، در حالی‌که موش‌های جهش یافته تحمل کمتری نسبت به اثرات بی‌دردی و سندرم ناشی از قطع مصرف نسبت به گروه کنترل از خود نشان داده‌اند که بیانگر نقش ژن *Per2* در بروز حساسیت به اثرات رفتاری مصرف مورفین است [۲۹].

بیزاری از مکان شرطی شده القایی با نالوکسان در تست بیزاری از مکان شرطی شده<sup>۸</sup> در این موش‌ها در طول شب کمتر از روز بوده است [۱۹]. احتمالاً در انسان‌ها در مصرف بیش از حد اویپوئیدها ریتم سیرکادینی وجود دارد. معمولاً اوج مصرف بیش از حد اویپوئیدها در بازه زمانی ۰۸:۵۹-۰۳:۰۰ دیده می‌شود [۲۰]. این یافته‌ها نشان می‌دهند که انسان‌ها در مدت زمان اواخر فاز استراحت تا اوایل فاز فعالیت نسبت به اثرات اویپوئیدها بیشترین حساسیت را دارند. این زمان معادل اواخر فاز روشنایی تا اوایل فاز تاریکی در جوندگان می‌باشد. میزان دوز خودتزیقی مورفین در بیماران سرطانی در بازه زمانی ۰۲:۰۰-۱۰:۰۰ بیشتر است که پیشنهاد می‌شود این بیماران برای دستیابی به همان اثرات ضد دردی که در فاز استراحت حاصل می‌شد به میزان بیشتری از دارو در طول فاز فعالیت نیاز دارند [۲۱]. نتایج آزمایش دیگری نشان می‌دهد که تزریق طولانی مدت مورفین بیان ژن‌های سیرکادین (*Per*, ...) را در قشر فرونتال<sup>۹</sup> و استریاتوم<sup>۱۰</sup> به شکل پایدار افزایش می‌دهد [۲۲]. سوءمصرف اویپوئیدها باعث بروز اختلالات خواب و بیداری در دوره پرهیز<sup>۱۱</sup> شده است. به دنبال خود تزریق هروئین در فاز روشنایی، الگوی خواب و بیداری معکوس شده است [۲۳]. محرومیت از مصرف مورفین با اختلالاتی در ژن‌های *Per* در هسته اکومینس (NAC)<sup>۱۲</sup>، ناحیه تگمنتوم شکمی (VTA)<sup>۱۳</sup>، هیپوکمپ<sup>۱۴</sup> و سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی همراه است [۲۴]. البته این اختلالات در سیستم سیرکادین فقط به حیوانات محدود نمی‌شود، بیان ریتمیک ژن‌های *Per* در انسان‌های وابسته به هروئین به دنبال قطع مصرف آن، بعد از گذشت ۳۰ روز کاهش یافته است [۲۵]. تزریق مزمن مورفین در موش کوچک می‌تواند میزان بیان ژن‌های *Per* را تغییر دهد، به‌طوری‌که حداکثر بیان این ژن‌ها نسبت به گروه کنترل، ۸ ساعت جابجا می‌شود [۲۶].

<sup>8</sup> Conditioned place aversion

<sup>9</sup> Frontal cortex

<sup>10</sup> Striatum

<sup>11</sup> Abstinence

<sup>12</sup> Nucleus accumbens

<sup>13</sup> Ventral tegmental area

<sup>14</sup> Hippocampus

<sup>15</sup> Conditioned place preference

## ملاتونین

ملاتونین یکی از هورمون‌هایی است که در تنظیم ریتم سیرکادین نقش دارد. این هورمون از غده پینه‌آل تحت تأثیر ورودی‌هایی از SCN تحریک و ترشح می‌شود. ترشح این هورمون به واسطه تحریکات نوری مهار می‌گردد. بنابراین سطح این هورمون در خون طی روز کاهش و طی شب افزایش می‌یابد. نتایج مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که انجام مداخلاتی بر روی گیرنده‌های ملاتونین و تجویز آن می‌تواند در مدیریت اثرات رفتاری اعتیاد به مواد اعتیادآور از جمله اویپوئیدها مفید واقع شود [۳۰]. ملاتونین می‌تواند باعث تحریک آزادسازی پپتیدهای اویپوئیدی درون‌زاد شود [۳۱]. هم‌چنین می‌تواند عملکرد اویپوئیدها را به‌طور مؤثری تعدیل کرده [۳۲] و باعث مهار وابستگی به مورفین و کاهش علائم محرومیت القایی با نالوکسان در خوکچه هندی شود [۳۳]. با تزریق آگونیست ملاتونین (راملتون<sup>۱۶</sup>) به‌صورت داخل صفاقی و داخل بطنی علائم محرومیت از مورفین کاهش پیدا کرده است [۳۴]. هم‌چنین تزریق داخل بطنی ملاتونین می‌تواند اثرات پاداشی القا شده توسط مورفین را در تست ترجیح مکان شرطی‌شده در موش کوچک معکوس کند [۳۵].

## دوپامین

اجزاء مولکولی ریتم سیرکادین در مسیر پردازش پاداش و تمایل به سوء‌مصرف اویپوئیدها در نواحی مزوکورتیکولیمبیک ایفای نقش می‌کنند. بنابراین ریتم سیرکادین می‌تواند تنظیم‌کننده فرآیندهای مرتبط با پاداش باشد [۳۶]. مسیر مزوکورتیکولیمبیک به عنوان مرکز اصلی پردازش پاداش در مغز می‌باشد. این مسیر به‌طور اساسی از نورون‌های دوپامینرژیک با ناقل عصبی دوپامین تشکیل شده است که استتاله‌های آن از ناحیه VTA به استریاتوم خلفی، قشر پیش پیشانی، NAC، آمیگدال و هیپوکمپ فرستاده می‌شود [۳۷]. سیستم دوپامینرژیک نقش بسیار مهمی در اعتیاد به اویپوئیدها و بروز علائم محرومیت از آن‌ها دارد [۳۸، ۳۷]. بیان دوپامین در نواحی مزوکورتیکولیمبیک ممکن است به وسیله ارتباطات غیر مستقیمی که منشاء آن از SCN می‌باشد، کنترل گردد. به‌علاوه اینکه SCN استتاله‌های چند سیناپسی مستقیمی را از طریق ناحیه پره‌اپتیک هیپوتالاموس به VTA می‌فرستد و

بدین‌صورت میان ضربان‌ساز مرکزی با فرآیندهای نوروبیولوژیک ریتمیک در VTA ارتباطی آناتومیکی برقرار می‌کند [۳۹]. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که بیان مونوآمین اکسیداز (آنزیم اولیه مسئول برای متابولیسم کردن دوپامین)، تیروزین هیدروکسیلاز و گیرنده‌های دوپامین دارای ریتم روزانه هستند. هم‌چنین ملاتونین، می‌تواند ریتم سیرکادین نقل و انتقالات دوپامینی را تحت تأثیر خود قرار دهد [۴۰]. در مطالعه‌ای دیده شده تزریق مورفین در هسته VTA منجر به آزادسازی دوپامین می‌شود، به‌طوری‌که اثرات پاداش ایجاد شده با بلاک گیرنده‌های دوپامینی از بین می‌رود [۴۱]. گیرنده‌های مو در مدارهای پاداشی مغز از جمله VTA و NAC یافت شده‌اند [۴۲]. اویپوئیدها از طریق این گیرنده‌ها در NAC سبب بروز حس سرخوشی به دنبال مصرف می‌شوند [۴۳]. این هسته با یکپارچه‌سازی ورودی‌های گلوتاماترژیک و دوپامینرژیک علاوه بر پاداش در بروز علائم فیزیکی و انگیزشی سندرم محرومیت اویپوئیدی نیز نقش دارد [۴۴]. به‌طوری‌که علائم محرومیت القایی با نالوکسان در موش‌های وابسته به مورفین با کاهش رهایش دوپامین از NAC همراه است [۴۵]. در مطالعه دیگری بیان شده است که سطح گیرنده‌های D1 در NAC موش‌های وابسته به مورفینی که به‌طور مداوم نور دریافت کرده‌اند در مقایسه با گروه کنترل داشته‌اند کاهش چشم‌گیری پیدا کرده است. در حالیکه در میزان تیروزین هیدروکسیلاز NAC افزایش معنی‌داری مشاهده شده است که احتمالاً به دلیل کاهش بیان ژن‌های ساعتی می‌باشد [۹]. این نتایج می‌توانند ناشی از اثرات متقابل آن‌ها بر یکدیگر باشند؛ به‌طوری‌که افزایش بیان یک ژن نسخه‌برداری ژن دیگر را تحت تأثیر خود قرار می‌دهد.

## اورکسین

یکی دیگر از عواملی که در اعتیاد نقش دارد و میزان آن با ریتم سیرکادین تغییر می‌کند نوروپپتید اورکسین است. اورکسین A (هیپوکرتین ۱) و اورکسین B (هیپوکرتین ۲) نوروپپتیدهای هیپوتالاموسی هستند که منحصراً در نورون‌های PFA<sup>۱۷</sup> و هیپوتالاموس جانبی<sup>۱۸</sup> ساخته می‌شوند [۴۶]. اورکسین در تنظیم رفتارهایی مانند دمای بدن، نوشیدن، غذا خوردن،

<sup>17</sup> Perifornical area

<sup>18</sup> Lateral hypothalamus

<sup>16</sup> Ramelteon

هومئوستاز انرژی، فعالیت عمومی بدن، برانگیختگی<sup>۱۹</sup> و تنظیم چرخه خواب و بیداری نقش دارد [۴۷]. موش‌های فاقد اورکسین فنوتیپ مشابه نارکولپسی را نشان می‌دهند که بیانگر نقش مهم اورکسین در کنترل خواب و بیداری می‌باشد [۴۸]. گیرنده‌های اورکسین در بسیاری از نواحی مغزی مثل تالاموس، هیپوتالاموس، هسته رافه، NAC، VTA، لوکوس سرلئوس (LC<sup>۲۰</sup>) و هسته پاراژینگانتوسلولاریس (PGi)<sup>۲۱</sup> وجود دارند [۴۹]. میزان بیان ژن اورکسین و پپتید اورکسین در مایع مغزی نخاعی تحت تأثیر ریتم سیرکادین به‌طور ریتمیک تغییر می‌کند. به‌طوری‌که میزان بیان ژن پیش‌ساز پپتید اورکسین و اورکسین A در جوندگانی مانند موش صحرایی و موش کوچک در فاز روشنایی (فاز استراحت) کاهش و در فاز تاریکی (فاز فعالیت) افزایش [۵۰، ۵۱]، در حالیکه در فاز روشنایی در میمون squirrel که فاز فعالیت این حیوان می‌باشد، افزایش می‌یابد [۵۲]. فیبرهای مستقیمی از SCN بر روی نورون‌های اورکسینرژیک در هیپوتالاموس ختم می‌شوند [۵۳]. به‌طور متقابل نورون‌های اورکسینرژیک به SCN وارد می‌شود. همچنین بیان گیرنده‌های اورکسین نیز در این ناحیه دیده شده است [۵۴]. فعالیت نورون‌های اورکسینرژیک توسط ریتم سیرکادین کنترل می‌گردد، به‌طوری‌که این نورون‌ها در تنظیم مجدد ساعت SCN توسط پالس‌های تاریکی نقش دارند. افزایش اورکسین در فاز فعالیت با فعالیت حرکتی جوندگان شبانه مرتبط است [۵۵، ۵۶]. نوسان در میزان اورکسین در مایع مغزی نخاعی با تخریب SCN از بین می‌رود [۵۲]. اورکسین به عنوان عامل مهمی در وابستگی و علائم محرومیت از مورفین ایفای نقش می‌کند، به‌طوری‌که علائم فیزیکی سندرم محرومیت از مورفین در موش‌های فاقد اورکسین کاهش چشم‌گیری پیدا کرده است که این پدیده نشان‌دهنده نقش عملکردی این پپتید مهم در تعدیل پاسخ‌ها به مورفین است [۵۷]. اخیراً در مطالعه‌ای نشان داده شده است که در موش‌های وابسته به مورفین، تزریق داخل صفاقی SB-334867 (آنتاگونیست OXR1) قبل از تزریق نالوکسان سبب کاهش بارز علائم فیزیکی محرومیت از مورفین می‌شود [۵۸]. گزارش شده است که CPP مورفین را می‌توان با تزریق آنتاگونیست اورکسین A به‌صورت سیستمیک و یا به داخل VTA، مهار

کرد. نورون‌های اورکسینرژیک هیپوتالاموس جانبی در شرطی کردن اشاره‌های محیطی به اثرات پاداشی مورفین نقش مهمی دارند و حتی تخریب نیمی از این نورون‌ها می‌تواند سبب جلوگیری از CPP شود [۵۹]. اورکسین می‌تواند انتقالات گلوتاماترژیک را از طریق مکانیسم‌های پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی تعدیل کند. گزارش شده است که حدود ۵۰٪ از سلول‌های عصبی اورکسینرژیک ژن انتقال دهنده‌های وزیکولی (VGLUTs) را بیان می‌کنند. از طرفی اورکسین نیز بیان رسپتورهای NMDA گلوتامات را در پایانه‌های پس‌سیناپسی افزایش می‌دهد [۶۰]. هسته LC و هسته PGi به میزان زیادی استتالاهای اورکسینرژیک را دریافت می‌کنند [۶۱]. این دو هسته در ایجاد وابستگی فیزیکی به اویپوئیدها و بروز علائم سندرم محرومیت نقش دارند، به‌طوری‌که تحریک الکتریکی هسته LPGi<sup>۲۲</sup> (قسمت جانبی هسته PGi) درموش‌هایی که هیچ‌گونه تیماری با مورفین نداشتند، موجب بروز رفتارهایی شبیه به آنچه در طی محرومیت از مورفین مشاهده می‌شود، می‌گردد [۵۷]. فعالیت هسته LPGi تا حدودی تحت تأثیر ریتم سیرکادین تغییر می‌کند. در مطالعه‌ای که بر روی موش‌های صحرایی وابسته به مورفین انجام گرفته است دیده شده که نورون‌های هسته LPGi به نالوکسان دو نوع پاسخ افزایشی و کاهشی از خود نشان می‌دهند. فعالیت پایه نورون‌ها در پاسخ افزایشی در طول شب در مقایسه با روز به‌طور معنی‌داری بیشتر بود در حالیکه فعالیت پایه نورون‌ها در پاسخ کاهشی در طول شب کمتر از روز بود [۱۹]. به دنبال محرومیت از مورفین رهایش گلوتامات از هسته PGi به هسته LC افزایش می‌یابد، که اعتقاد بر این است این اثر با افزایش فعالیت نورون‌های هسته LC متعاقب محرومیت از مورفین مرتبط است [۶۲]. تزریق گلوتامات به‌صورت داخل بطنی و تزریق داخل هسته LC سبب القای علائم سندرم محرومیت اویپوئیدی در موش‌های وابسته می‌شود، به‌طوری‌که با تزریق آنتاگونیست گیرنده‌های NMDA مانع از بروز این علائم به‌طور کامل شده است [۶۳]. همچنین در موش‌های وابسته به مورفین دیده شده است با مهار گیرنده‌های اورکسین در داخل هسته LC، شدت علائم فیزیکی سندرم محرومیت القایی با تزریق گلوتامات در فاز تاریکی کاهش یافته، درحالی‌که تغییری در فاز روشنایی مشاهده نشده است [۶۴].

<sup>19</sup> Arousal<sup>20</sup> Locus coeruleus nucleus<sup>21</sup> Paragigantocellularis nucleus<sup>22</sup> Lateral paragigantocellularis nucleus

## سروتونین

یکی دیگر از عواملی که ممکن است اعتیاد و علائم سندرم محرومیت از اویپوئیدها را تحت تأثیر قرار دهد سروتونین است. سروتونین در بدن از اسیدآمین تریتوفان ساخته می‌شود و بر گیرنده‌های 5-HT تأثیر می‌گذارد. سروتونین در تنظیم طیف گسترده‌ای از عملکردهای مغزی از جمله اشتها، حافظه، خلق، احساسات، تنظیم دما، رفتارهای جنسی [۶۵] مهار درد و بی‌دردی ناشی از مورفین [۶۶] نقش دارد. محققان بیان کرده‌اند که سنتز و ترشح سروتونین توسط ساعت سیرکادین کنترل می‌شود، به‌طوریکه در آغاز فاز تاریکی، مقدار زیادی سروتونین در موش و همستر آزاد می‌شود [۶۷]. به نظر می‌رسد سروتونین اثرات نور را بر فعالیت ریتم سیرکادین مهره‌داران مهار می‌کند [۶۸]. نوسانات ریتمیک این ماده در حیواناتی که در روشنایی و یا تاریکی ثابت نگهداری می‌شدند، از بین می‌رود [۶۹]. ارتباط میان نوروهای سروتونرژیک در کنترل ریتم سیرکادین از این واقعیت نشأت می‌گیرد که این استتاله‌های قابل توجهی از این نوروها به SCN و مقداری هم به ناحیه‌ی کوچکی از هسته‌های هیپوتالاموس که در تنظیم چرخه خواب و بیداری نقش دارد، می‌روند [۷۰]. ملاتونین نیز به عنوان یکی از متابولیت‌های سروتونین در تنظیم چرخه خواب و بیداری و ریتم سیرکادین دخالت دارد [۷۱]. نتایج گزارشات اخیر محققان بیان می‌کنند که تجویز حاد مورفین می‌تواند سنتز، ترشح و سرعت بازچرخش سروتونین مغز را در حیوانات بالغ افزایش دهد، در سمت مقابل مشاهده کرده‌اند که به دنبال محرومیت از مورفین مزمن سطح سروتونین در بسیاری از مناطق مغزی شدیداً کاهش یافته است [۷۲]. بسیاری از مطالعات فارماکولوژیکی به وضوح نشان داده‌اند که افزایش سروتونین با استفاده از مهارکننده‌های انتخابی برداشت سروتونین در جلوگیری از علائم سندرم القایی با نالوکسان در وابستگی به اویپوئیدها مؤثر می‌باشد [۷۳]. در انسان، پس از مصرف بوسپرون، آگونیست گیرنده 5-HT<sub>1A</sub>، کاهش زیادی در علائم ترک اویپوئیدی دیده شده است [۷۴]. همچنین نتایج مشابهی نیز به دنبال تجویز آگونیست گیرنده 5-HT<sub>1B</sub> در موش‌های وابسته به مورفین مشاهده شده است [۷۵].

## بحث و نتیجه‌گیری

اگر به بدن به دلیل تغییراتی که در فرآیندهای فیزیولوژیک و متابولیک در طول شبانه‌روز دارد به عنوان یک ماشین ۲۴ ساعته بنگریم و این نگرش را در مداخلات درمانی لحاظ کنیم می‌توانیم به پیشرفت‌های خوبی دسترسی پیدا کنیم. درمان اعتیاد به مواد مخدر از جمله اویپوئیدها نیز از این قاعده مستثنی نیست چرا که نتایج چندین دهه تحقیقات از یک سو اثر تعدیلی ریتم سیرکادین بر روی جستجوی مواد مخدر و از سوی دیگر تغییر ریتم سیرکادین تحت تأثیر این مواد را به وضوح نشان می‌دهد. این روابط تعدیل کننده نشان می‌دهد که در نظر گرفتن اصول کرونوبیولوژیک ممکن است مدیریت بالینی اختلالات اعتیاد را بهبود بخشد. در واقع، نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که زمان روز ممکن است یک عامل خطر قابل توجه برای عود باشد و اختلالات شبانه‌روزی ممکن است آسیب‌پذیری به اعتیاد را افزایش دهند یا مانع بهبودی شوند. از این رو، درمان‌های مبتنی بر اصول کرونوبیولوژی، از جمله نور درمانی، تجویز آگونیست‌های ملاتونین و همچنین اصلاح عملکرد پروتئین‌های ساعت می‌تواند پتانسیل لازم برای استفاده به عنوان کمک درمان و یا شاید درمان‌های اولیه برای اختلالات اعتیاد را داشته باشند.

## سپاسگزاری

این مقاله با حمایت مالی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس (با کد اخلاق IR.MODARES.REC.1397.124) صورت پذیرفته است. بدین وسیله مجریان از حمایت این مرکز کمال تشکر را ابراز می‌دارند.

## تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

## نقش نویسندگان

ف.ر.: طراحی و نگارش مقاله؛ ب.گ، س.س. و ح.ع.: طراحی، نظارت و ویرایش.

## فهرست منابع

- [1] Kreek MJ, Levran O, Reed B, Schlussman SD, Zhou Y, Butelman ER, Opiate addiction and cocaine addiction: underlying molecular neurobiology and genetics. *J Clin Invest* 122 (2012) 3387–3393.
- [2] Logan RW, Williams WP, McClung CA, Circadian rhythms and addiction: mechanistic insights and future directions. *Behav Neurosci* 128 (2014) 387–412.
- [3] Parekh PK, Ozburn AR, McClung CA, Circadian clock genes: effects on dopamine, reward and addiction. *Alcohol* 49 (2015) 341–349.
- [4] Gulick D, Gamsby JJ, Racing the clock: The role of circadian rhythmicity in addiction across the lifespan. *Pharmacol Ther* 188 (2018) 124–139.
- [5] Wei Y, Li S, Shi H, Ding Z, Luo Y, Xue Y, Lu L, Yu CX, Protracted cocaine withdrawal produces circadian rhythmic alterations of phosphorylated GSK-3 $\beta$  in reward-related brain areas in rats. *Behav Brain Res* 218 (2011) 228–233.
- [6] Perreau-Lenz S, Spanagel R, Clock genes  $\times$  stress  $\times$  reward interactions in alcohol and substance use disorders. *Alcohol* 49 (2015) 351–357.
- [7] Chakravorty S, Vandrey RG, He S, Stein MD, Sleep management among patients with substance use disorders. *Med Clin North Am* 102 (2018) 733–743.
- [8] Khaksari M, Nakhaei P, Khastar H, Bakhtzad A, Rahimi K, Garmabi B, Circadian fluctuation in curiosity is a risk factor for morphine preference. *Biol Rhythm Res* 0 (2020) 1–13.
- [9] Garmabi B, Vouseoghi N, Vosough M, Yoonessi A, Bakhtzad A, Zarrindast MR, Effect of circadian rhythm disturbance on morphine preference and addiction in male rats: Involvement of period genes and dopamine D1 receptor. *Neuroscience* 322 (2016) 104–114.
- [10] Webb IC, Circadian rhythms and substance abuse: Chronobiological considerations for the treatment of addiction. *Curr Psychiatry Rep* 19 (2017) 12.
- [11] Forde LA, Kalsi G, Addiction and the role of circadian genes. *J Stud Alcohol Drugs* 78 (2017) 645–653.
- [12] Jagota A, de la Iglesia HO, Schwartz WJ, Morning and evening circadian oscillations in the suprachiasmatic nucleus in vitro. *Nat Neurosci* 3 (2000) 372–376.
- [13] Roenneberg T, Kantermann T, Juda M, Vetter C, Allebrandt KV, Light and the human circadian clock. *Handb Exp Pharmacol* 217 (2013) 311–331.
- [14] Ko CH, Takahashi JS, Molecular components of the mammalian circadian clock. *Hum Mol Genet* 15 (2006) 271–277.
- [15] Dibner C, Schibler U, Albrecht U, The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol* 72 (2010) 517–549.
- [16] Shearman LP, Zylka MJ, Weaver DR, Kolakowski LF, Reppert SM, Two period homologs: circadian expression and photic regulation in the suprachiasmatic nuclei. *Neuron* 19 (1997) 1261–1269.
- [17] Tauber E, Last KS, Olive PJW, Kyriacou CP, Clock gene evolution and functional divergence. *J Biol Rhythms* 19 (2004) 445–458.
- [18] Ammon-Treiber S, Höllt V, Morphine-induced changes of gene expression in the brain. *Addict Biol* 10 (2005) 81–89.
- [19] Rahmati-Dehkordi F, Ghaemi-Jandabi M, Garmabi B, Semnani s, Azizi H, Circadian rhythm influences naloxone-induced morphine withdrawal and neuronal activity of lateral paraventricular nucleus. *Behav Brain Res* 414 (2021) 113450.
- [20] Gallerani M, Manfredini R, Dal Monte D, Calò G, Brunaldi V, Simonato M, Circadian differences in the individual sensitivity to opiate overdose. *Crit Care Med* 29 (2001) 96–101.
- [21] Bruera E, Macmillan K, Kuehn N, Miller MJ, Circadian distribution of extra doses of narcotic analgesics in patients with cancer pain: a preliminary report. *Pain* 49 (1992) 311–314.
- [22] Li SX, Wang ZR, Li J, Peng Z-G, Zhou W, Zhou M, Lu L, Inhibition of Period1 gene attenuates the morphine-induced ERK-CREB activation in frontal cortex, hippocampus, and striatum in mice. *Am J Drug Alcohol Abuse* 34 (2008) 673–682.
- [23] Coffey AA, Fang J, Grigson PS, Heroin self-administration as a function of time of day in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 235 (2018) 3005–3015.
- [24] Li S, Liu L, Jiang W, Lu L, Morphine withdrawal produces circadian rhythm alterations of clock genes in mesolimbic brain areas and peripheral blood mononuclear cells in rats. *J Neurochem* 109 (2009) 1668–1679.
- [25] Li S, Shi J, Epstein DH, Wang X, Zhang X, Bao Y, Zhang D, Zhang XY, Kosten TR, Lu L, Circadian alteration in neurobiology during 30 days of abstinence in heroin users. *Biol Psychiatry* 65 (2009) 905–912.
- [26] Wang X, Wang Y, Xin H, Liu Y, Wang Y, Zheng H, Jiang Z, Wan C, Wang Z, Ding JM, Altered expression of circadian clock gene, mPer1, in mouse brain and kidney under morphine dependence and withdrawal. *J Circadian Rhythms* 4 (2006) 9.
- [27] Uz T, Akhisaroglu M, Ahmed R, Manev H, The pineal gland is critical for circadian Period1 expression in the striatum and for circadian cocaine sensitization in mice. *Neuropsychopharmacology* 28 (2003) 2117–2123.
- [28] Caillé S, Espejo EF, Koob GF, Stinus L, Dorsal and median raphe serotonergic system lesion does not alter the opiate withdrawal syndrome. *Pharmacol Biochem Behav* 72 (2002) 979–986.
- [29] Perreau-Lenz S, Sanchis-Segura C, Leonardi-Essmann F, Schneider M, Spanagel R, Development of morphine-induced tolerance and withdrawal: involvement of the clock gene mPer2. *Eur Neuropsychopharmacol* 20 (2010) 509–517.
- [30] Onalapo OJ, Onalapo AY, Melatonin in drug addiction and addiction management: Exploring an evolving multidimensional relationship. *World J Psychiatry* 28 (2018) 64–74.
- [31] Yu CX, Wu GC, Xu SF, Chen CH, [Melatonin influences the release of endogenous opioid peptides in rat periaqueductal gray]. *Sheng Li Xue Bao* 52 (2000) 207–210.
- [32] Song L, Wu C, Zuo Y, Melatonin prevents morphine-induced hyperalgesia and tolerance in rats: role of protein kinase C and N-methyl-D-aspartate receptors. *BMC Anesthesiol* 15 (2015) 12.
- [33] Wei YM, Xu Y, Yu CX, Han J, Melatonin enhances the expression of  $\beta$ -endorphin in hypothalamic arcuate nucleus of morphine-dependent mice. *Sheng Li Xue*

- Bao** 61 (2009) 255–262.
- [34] Motaghinejad M, Motaghinejad O, Hosseini P, Attenuation of morphine physical dependence and blood levels of cortisol by central and systemic administration of ramelteon in rat. *Iran J Med Sci* 40 (2015) 240–247.
- [35] Han J, Xu Y, Yu CX, Shen J, Wei Y-M, Melatonin reverses the expression of morphine-induced conditioned place preference through its receptors within central nervous system in mice. *Eur J Pharmacol* 594 (2008) 125–131.
- [36] Rosenwasser AM, Circadian clock genes: non-circadian roles in sleep, addiction, and psychiatric disorders? *Neurosci Biobehav Rev* 34 (2010) 1249–1255.
- [37] Stella L, De Novellis V, Vitelli MR, Capuano A, Mazzeo F, Berrino L, Rossi F, Filippelli A, Interactive role of adenosine and dopamine in the opiate withdrawal syndrome. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 368 (2003) 113–118.
- [38] Gardner EL, Ashby CR, Heterogeneity of the mesotelencephalic dopamine fibers: physiology and pharmacology. *Neurosci Biobehav Rev* 24 (2000) 115–118.
- [39] Luo AH, Aston-Jones G, Circuit projection from suprachiasmatic nucleus to ventral tegmental area: a novel circadian output pathway. *Eur J Neurosci* 29 (2009) 748–760.
- [40] Popek W, Łuszczek-Trojnar E, Drąg-Kozak E, Rząsa J, Epler P, Effect of melatonin on dopamine secretion in the hypothalamus of mature female common carp, *Cyprinus carpio* L. *Acta Ichthyol Piscat* 36 (2006) 135–141.
- [41] Manzanedo C, Aguilar MA, Rodríguez-Arias M, Miñarro J, Effects of dopamine antagonists with different receptor blockade profiles on morphine-induced place preference in male mice. *Behav Brain Res* 121 (2001) 189–197.
- [42] Zöllner C, Stein C, Opioids. *Handb Exp Pharmacol* 177 (2007) 31–63.
- [43] Leone P, Pocock D, Wise RA, Morphine-dopamine interaction: ventral tegmental morphine increases nucleus accumbens dopamine release. *Pharmacol Biochem Behav* 39 (1991) 469–472.
- [44] Frenois F, Cador M, Caillé S, Stinus L, Le Moine C, Neural correlates of the motivational and somatic components of naloxone-precipitated morphine withdrawal. *Eur J Neurosci* 16 (2002) 1377–1389.
- [45] Pothos E, Rada P, Mark GP, Hoebel BG, Dopamine microdialysis in the nucleus accumbens during acute and chronic morphine, naloxone-precipitated withdrawal and clonidine treatment. *Brain Res* 566 (1991) 348–350.
- [46] Boutrel B, de Lecea L, Addiction and arousal: the hypocretin connection. *Physiol Behav* 93 (2008) 947–951.
- [47] Smart D, Jerman J, The physiology and pharmacology of the orexins. *Pharmacol Ther* 94 (2002) 51–61.
- [48] Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, Richardson JA, Williams SC, Xiong Y, Kisanuki Y, Fitch TE, Nakazato M, Hammer RE, Saper CB, Yanagisawa M, Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 98 (1999) 437–451.
- [49] de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, Fukuhara C, Battenberg EL, Gautvik VT, Bartlett FS 2nd, Frankel WN, van den Pol AN, Bloom FE, Gautvik KM, Sutcliffe JG, The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95 (1998) 322–327.
- [50] Taheri S, Sunter D, Dakin C, Moyes S, Seal L, Gardiner J, Rossi M, Ghatei M, Bloom S, Diurnal variation in orexin A immunoreactivity and prepro-orexin mRNA in the rat central nervous system. *Neurosci Lett* 279 (2000) 109–112.
- [51] Justinussen JL, Holm A, Kornum BR, An optimized method for measuring hypocretin-1 peptide in the mouse brain reveals differential circadian regulation of hypocretin-1 levels rostral and caudal to the hypothalamus. *Neuroscience* 310 (2015) 354–361.
- [52] Zeitzer JM, Buckmaster CL, Parker KJ, Hauck CM, Lyons DM, Mignot E, Circadian and homeostatic regulation of hypocretin in a primate model: implications for the consolidation of wakefulness. *J Neurosci* 23 (2003) 3555–3560.
- [53] Abrahamson EE, Leak RK, Moore RY, The suprachiasmatic nucleus projects to posterior hypothalamic arousal systems. *Neuroreport* 12 (2001) 435–440.
- [54] Belle MDC, Hughes ATL, Bechtold DA, Cunningham P, Pierucci M, Burdakov D, Piggins HD, Acute suppressive and long-term phase modulation actions of orexin on the mammalian circadian clock. *J Neurosci* 34 (2014) 3607–3621.
- [55] Martínez GS, Smale L, Nunez AA, Diurnal and nocturnal rodents show rhythms in orexinergic neurons. *Brain Res* 955 (2002) 1–7.
- [56] Marston OJ, Williams RH, Canal MM, Samuels RE, Upton N, Piggins HD, Circadian and dark-pulse activation of orexin/hypocretin neurons. *Mol Brain* 1 (2008) 19.
- [57] Georgescu D, Zachariou V, Barrot M, Mieda M, Willie JT, Eisch AJ, Yanagisawa M, Nestler EJ, DiLeone RJ, Involvement of the lateral hypothalamic peptide orexin in morphine dependence and withdrawal. *J Neurosci* 23 (2003) 3106–3111.
- [58] Sharf R, Sarhan M, Dileone RJ, Orexin mediates the expression of precipitated morphine withdrawal and concurrent activation of the nucleus accumbens shell. *Biol Psychiatry* 64 (2008) 175–183.
- [59] Aston-Jones G, Ennis M, Pieribone VA, Nickell WT, Shipley MT, The brain nucleus locus coeruleus: restricted afferent control of a broad efferent network. *Science* 234 (1986) 734–737.
- [60] Yamanaka A, Beuckmann CT, Willie JT, Hara J, Tsujino N, Mieda M, Tominaga M, Yagami Ki, Sugiyama F, Goto K, Yanagisawa M, Sakurai T, Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron* 38 (2003) 701–713.
- [61] Salmanzadeh H, Ahmadi-Soleimani SM, Pachenari N, Azadi M, Halliwell RF, Rubino T, Azizi H, Adolescent drug exposure: A review of evidence for the development of persistent changes in brain function. *Brain Res Bull* 156 (2020) 105–117.
- [62] Ahmadi-Soleimani SM, Azizi H, Gompf HS, Semnani S, Role of orexin type-1 receptors in parigiganto-coerulear modulation of opioid withdrawal and tolerance: A site specific focus. *Neuropharmacology* 126 (2017) 25–37.

- [63] Rasmussen K, Fuller RW, Stockton ME, Perry KW, Swinford RM, Ornstein PL, NMDA receptor antagonists suppress behaviors but not norepinephrine turnover or locus coeruleus unit activity induced by opiate withdrawal. *Eur J Pharmacol* 197 (1991) 9–16.
- [64] Hooshmand B, Azizi H, Javan M, Semnani S, Intracerebral microinjection of orexin type-1 receptor antagonist SB-334867 attenuates the expression of glutamate-induced opiate withdrawal like signs during the active phase in rats. *Neurosci Lett* 636 (2017) 276–281.
- [65] Jacobs BL, Azmitia EC, Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev* 72 (1992) 165–229.
- [66] Brase DA, Roles of serotonin and gamma-aminobutyric acid in opioid effects. *Adv Biochem Psychopharmacol* 20 (1979) 409–428.
- [67] Dudley TE, DiNardo LA, Glass JD, Endogenous regulation of serotonin release in the hamster suprachiasmatic nucleus. *J Neurosci* 18 (1998) 5045–5052.
- [68] Strawn JR, Neckameyer WS, Cooper RL, The effects of 5-HT on sensory, central and motor neurons driving the abdominal superficial flexor muscles in the crayfish. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 127 (2000) 533–550.
- [69] Ferraro JS, Steger RW, Diurnal variations in brain serotonin are driven by the photic cycle and are not circadian in nature. *Brain Res* 512 (1990) 121–124.
- [70] Severson CA, Wang W, Pieribone VA, Dohle CI, Richerson GB, Midbrain serotonergic neurons are central pH chemoreceptors. *Nat Neurosci* 6 (2003) 1139–1140.
- [71] Bacqué-Cazenave J, Bharatiya R, Barrière G, Delbecq J-P, Bouguiyoud N, Di Giovanni G, Cattaert D, De Deurwaerdère P, Serotonin in Animal Cognition and Behavior. *Int J Mol Sci* 21 (2020) 1649.
- [72] Tao R, Ma Z, Auerbach SB, Alteration in regulation of serotonin release in rat dorsal raphe nucleus after prolonged exposure to morphine. *J Pharmacol Exp Ther* 286 (1998) 481–488.
- [73] Wu C-C, Chen JY-R, Tao P-L, Chen Y-A, Yeh G-C, Serotonin reuptake inhibitors attenuate morphine withdrawal syndrome in neonatal rats passively exposed to morphine. *Eur J Pharmacol* 512 (2005) 37–42.
- [74] Buydens-Branchey L, Branchey M, Reel-Brander C, Efficacy of buspirone in the treatment of opioid withdrawal. *J Clin Psychopharmacol* 25 (2005) 230–236.
- [75] Berthold H, Fozard JR, Engel G, 5-HT<sub>1</sub> receptor agonists attenuate the naloxone-induced jumping behaviour in morphine-dependent mice. *Eur J Pharmacol* 162 (1989) 19–27.

## Review paper

## A review on the relationship between circadian rhythms and opioid addiction

Fatemeh Rahmati-Dehkordi<sup>1</sup>, Behzad Garmabi<sup>2</sup>, Saeed Semnanian<sup>1</sup>, Hossein Azizi<sup>1, \*</sup>

1. Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2. Study and Treatment of Circadian Rhythms Research Center, Shahroud  
University of Medical Sciences, Shahroud, Iran

Received: 27 May 2021

Accepted: 27 July 2021

## Abstract

Many organisms have rhythmic fluctuations in their physiological and behavioral functions, Known as circadian rhythms. Suprachiasmatic nucleus (SCN) of the hypothalamus is the central pacemaker, which synchronized these rhythms to the environmental light/dark cycle. The main factor in the regulation of circadian rhythms is the family of genes called clock genes. In addition to the suprachiasmatic nucleus, these genes are expressed in many areas of the body as well as different areas of the brain. The clock genes are expressed in addiction-related areas including the ventral tegmental area, the nucleus accumbens and the prefrontal cortex. Thus, it seems that these areas are also under the control of the circadian rhythm. Opioid addiction is a chronic physical and mental illness that remains a great threat to communities around the world. Investigations have been shown that many factors involved in opioid addiction such as orexin, dopamine, and serotonin, are regulated by circadian rhythms. Accordingly, in this review article, we will describe briefly some factors associated with circadian rhythms and opioid addiction.

**Keywords:** Addiction, Opioids, Circadian rhythms

Please cite this article as follows:

Rahmati-Dehkordi F, Garmabi B, Semnanian S, Azizi H, A review on the relationship between circadian rhythms and opioid addiction. *Iran J Physiol Pharmacol* 5 (2021) 34-43.

\*Corresponding author: azizih@modares.ac.ir (ORCID ID: 0000-0001-8489-0861)